

課題番号	研究代表者名	所属機関名 役職名	研究課題	総合点 ※1	進捗状況 ※2	連携状況 ※3	評価すべき点 (提出された報告書分をまとめて記載)	検討を要する点 (提出された報告書分をまとめて記載)	その他 (提出された報告書分をまとめて記載)
H25-新興実用化-若手-002.2	村木 優一	三重大学 医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長	全国を対象とした抗菌薬使用動向調査システムの構築および感染対策防止加算の評価	8	良い	良い	●一部の分担研究を除き、計画通り順調に取り組んでいる(全国調査について、関係機関(国大協、病院薬剤師会等)の意見も踏まえた入力モードがほぼ完成するなど)。関連する研究班との合同開催が図られ、成果の利用を念頭に置いた、より現場の意見を反映するための活発な議論がなされている。	●病院だけではなく、診療所も対象として検討することを期待する。今回の研究目的だけではなく、将来を見据えた抗菌薬の適正使用に向けた検討を期待する。	
H25-新興実用化-指定-003.1	庵原 俊昭	国立病院機構 三重病院 院長	Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにワクチン副作用に関する基礎的・臨床的	なし	良い	良い	●各種ワクチン接種についての問題点があった。パピローマウイルス、ロタウイルス、肺炎球菌、Hib等の予防接種について幅広い問題提起があった。	●1 子宮頸がん予防のためのHPVワクチン接種が普及していないようである。政府、厚生省、学会などの専門家以外のマスコミ関連(学会、報道)を巻き込んで考える必要があるのではないかと印象であった。 2 肺炎球菌予防接種 受賞感染症発生頻度がワクチン接種開始後も九州地方で半減したまま続いているようである。菌側の問題がありそうで、より深い解析が必要かもしれない。基礎医学班の解析が必要ではないか。感染研には優れた基礎研究組もある。	
H25-新興実用化-指定-003.2	庵原 俊昭	国立病院機構 三重病院 院長	Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV等の各ワクチンの有効性、安全性並びにワクチン副作用に関する基礎的・臨床的	8	どちらかというと良い	どちらかというと良い	●小児領域のワクチンについてAll Japanでの研究成果が出されている。個々の分担研究者のそれぞれのフィールドで詳細な症例報告を含めて研究は進んでいる。小児へのインフルエンザ菌ワクチン、肺炎球菌ワクチンにより、侵襲性感染症の罹患者の著しい減少(特にHIBワクチン)は目覚ましいが、一部の県からは非ワクチンカバータイプの侵襲性感染症の増加も報告されており、今後の注意が必要。本研究班にHPVの分担研究者が参加しているがその成果とテーマについては他のテーマと乖離している。	●本研究班(庵原班)、大石班(2班)、廣田班のテーマ、班員構成にオーバーラップがあり、見直しが必要。一つの考え方として、庵原班は「小児領域」、大石班は「成人領域のワクチン」と「ワクチン全般の有効性と安全性」で2班、廣田班は「インフルエンザワクチン」に特化して全国組織に組み替えるなどの見直しが必要ではないか。さらに中堅、若手の研究者、臨床家の登用が必要。小児領域でのワクチンの著しい有効性と、成人でのさほど有効でないワクチンの話が混在し、班会議の中で建設的な意見、批判的な意見が双方から聞こえず、結果追認に終始していると感じた。	
H25-新興実用化-指定-007.1	一三三 亨	香川大学 医学部救命救急センター 助教	抗毒素の品質管理及び抗毒素を使用した治療法に関する研究	9	良い	良い	●研究目的である抗毒素製剤の開発や提供体制の整備のために、製薬業者のほか、PMDAや行政機関とも十分協議・連携を行って進めており、十分な成果が期待できる。 ●現在、セアカゴケグモ抗毒素のオーストラリアからの輸入が困難な状況となっており、また、国内で保有されている個人輸入のセアカゴケグモ抗毒素の有効期限も平成26年8月末までとなっていることから、研究班で保有しているセアカゴケグモ抗毒素(有効期限:平成27年8月末)を利用した臨床研究が平成26年9月より開始される。この臨床研究のスキームをはじめとした取り組みが議論され、平成26年8月28日付けで結核感染症課からの事務連絡の発出につながった。また、あらたなセアカゴケグモ抗毒素の製剤化にも取り組みが実施されるなど評価に値する。 ヤマカガンについては、これまでの研究成果がJournal of Intensive Care等の雑誌への論文投稿が検討されているところ。	●古いエビデンスしかないケースや十分な群数があるかについての検証が必要。 ●あらたなセアカゴケグモ抗毒素の製剤化にあたり、今後のスケジュールに対する進捗状況が管理され、状況に応じた対応が求められる。	
H25-新興実用化-指定-007.2	一三三 亨	香川大学 医学部救命救急センター 助教	抗毒素の品質管理及び抗毒素を使用した治療法に関する研究					今後記載予定	
H25-新興実用化-指定-009	倉田 毅	国立感染症研究所 感染病理部 客員研究員	SFTSの制庄に向けた総合的研究	7	どちらかというと良い	どちらかというと良い	●SFTSの制庄に向けた総合的な極めて重要な研究課題である。病態解明、検査法の確立、治療法の確立に向けて着実に取り組まれている。	●広範囲にわたることもあり、あと1年で計画通りの成果が出るよう、スピードアップすることを期待する。	

※1 計画通りに進んでいるような状況を10段階で評価(各POの評価の平均で算出)。なお、基準点を6とする。

※2 研究課題が全体的にスケジュール通りに進んでいるかについて4段階(良い、どちらかというと良い、どちらかというと悪い、悪い)で評価(各POの評価の平均で算出)。

※3 研究班内の連携状況について4段階(良い、どちらかというと良い、どちらかというと悪い、悪い)で評価(各POの評価の平均で算出)。

課題番号	研究代表者名	所属機関名 役職名	研究課題	総合点 ※1	進捗状況 ※2	連携状況 ※3	評価すべき点 (提出された報告書分をまとめて記載)	検討を要する点 (提出された報告書分をまとめて記載)	その他 (提出された報告書分をまとめて記載)
H25-新興実用化-指定-011.1	岡多枝子 (山崎喜比古より H26・4 変更)	日本福祉大学社会学部 准教授	集団予防接種等による HBV 感染拡大の真相究明と被害救済に関する調査	8	良い	良い	●原告団・弁護団と十分連携して進めており、より現場の意見を踏まえ、反映した形で進められている。	●遺族調査の範囲によって、調査結果が変わってくることから、原告に絞るかどうかについて整理が必要。	
H25-新興実用化-指定-011.2	岡多枝子	日本福祉大学社会学部 准教授	集団予防接種等による HBV 感染拡大の真相究明と被害救済に関する調査	8	良い	良い	●おおむね順調に進んでいる。原告団・弁護団も班会議に同席するなど対象者となる現場と十分連携して行われている。現状把握や課題についての調査において、一定の確立された手法を用いるほか、対象との比較可能なデザインとなっており、分析結果が期待される。	●一部の分担研究において、統計学的な解析を必要とするデザイン構成が求められる領域が見受けられた。調査項目が多かったこともあり、目的に沿った組み合わせを選択し、適切な解析につなげることが望まれる。	
H24-新興実用化-一般-001.1	木戸博	徳島大学疾患酵素学研究センター 特任教授	重症インフルエンザによる肺炎・脳症の診断・治療に関する研究：新規診断・治療に関する提案と検証	8	良い	良い	●重症インフルエンザ感染の肺炎・脳症を惹起する分子の同定が進み、今後の診断学への応用が期待される。インフルエンザ脳症の新規治療法を既存薬を用いて同定しつつある。今後、いくつかの医療機関と observational study を行う予定であり、新規治療法としての期待が持てる段階までできている。インフルエンザ脳症の治療薬を、高脂血症で既に臨床応用されている薬剤から同定し、今後、臨床応用できる状況までの基礎データを蓄積している。今後の臨床応用に期待できる。(既にインフルエンザ脳症と同様の病態になる先天性酵素欠損患者に緊急使用(倫理委員会承認済み)し、良好な予後が認められているため、インフルエンザ脳症でも、大きな期待が持てる。)重症インフルエンザの肺炎・脳症を発症する分子の同定を様々な角度(臨床・基礎)から研究しており、良い研究集団であると考えられる。	●他の研究班との合同研究会議を開催することによって、更なる研究の飛躍が期待できる。是非、行っていただきたい。	
H24-新興実用化-一般-001.2	木戸博	徳島大学疾患酵素学研究センター 特任教授	重症インフルエンザによる肺炎・脳症の診断・治療に関する研究：新規診断・治療に関する提案と検証	8	どちらかというと良い	どちらかというと良い	●具体的な成果もあがっている。類似の課題の森島班との合同報告検討会の意義が大きかった。	●今後はより広範な、とくに臨床専門家を加えた班の構成でこれまでの成果をさらに実用化に近づけていただきたい。	
H24-新興実用化-一般-002.1	森島恒雄	岡山大学大学院薬学総合研究科 教授	重症インフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究	6	どちらかというと悪い	どちらかというと良い	●抗ウイルス薬が効かない重症インフルエンザ感染症の新たな治療法として、有望な成果が得られてきている。小児関連ガイドラインや治療指針の作成・改訂が行われている。国内侵入時の対策として、関係学会、関連研究班、感染症、厚労省との会議を定期的に開催するなど、関係者間での連携を十分に図り、政策に直結する成果が期待できる。	●本研究班は、今後、新型インフルが国内に入ってきた場合の対応策として、広く取り組むための位置づけであることから、非常に広範囲にわたった課題であり、新型インフルが国内に入ってきていない現段階での疫学や医療体制など成果が見えにくい領域が存在する。新型インフル対策として、総合的に取り組む極めて重要な課題であるが、実用化研究として考えると、すでに貴重な成果が出てきている治療法などの確立に重点を置くことが望まれる。	●全ての領域を実用化研究として存続するのは難しいかもしれないが、一部の領域を行政研究として継続することについて検討する必要がある。
H24-新興実用化-一般-002.2	森島恒雄	岡山大学大学院薬学総合研究科 教授	重症インフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究	8	どちらかというと良い	どちらかというと良い	●喫緊の対策に対して経過の還元がよく行われている。類似課題の木戸班との合同報告会も意義が大きかった。	●国際的な連携を強化することで、成果がさらに大きくなるのではないかと(別の課題になるか?)。	

※1 計画通りに進んでいるような状況を10段階で評価(各POの評価の平均で算出)。なお、基準点を6とする。

※2 研究課題が全体的にスケジュール通りに進んでいるかについて4段階(良い、どちらかというと良い、どちらかというと悪い、悪い)で評価(各POの評価の平均で算出)。

※3 研究班内の連携状況について4段階(良い、どちらかというと良い、どちらかというと悪い、悪い)で評価(各POの評価の平均で算出)。

課題番号	研究代表者名	所属機関 役職名	研究課題	総合点 ※1	進捗状況 ※2	連携状況 ※3	評価すべき点 (提出された報告書分をまとめて記載)	検討を要する点 (提出された報告書分をまとめて記載)	その他 (提出された報告書分をまとめて記載)
H24-新興 実用化一般 -003	大石 和徳	国立感染症 研究所 感染症疫 学セン ター セン ター 長	ワクチンに より予防可 能な疾患に 対する予防 接種の科学 的根拠の確 立及び対策 の向上に関 する研究	8	どちらか という 良い	良い	●班員が24名と多いが、対象とする感染症の数が多いので班構成が現行の体制となったことは理解できる。各班員の発表はワクチンによる予防可能な感染症に対する最良の情報提供という点で我が国ならではのきめ細かい情報収集とその解析がなされていると感じた。すなわち、症例の詳細な把握-その集団解析-つまりワクチン接種前後の疫学的解析から、より効果的な予防対策の提案に十分結びつく成果が期待される。我が国におけるこうした分析システムが輸出感染症を出している東南アジア、アフリカに移植できる可能性は期待できる。そのためまずは国内での成果の充実に期待される。 ●現場に密着した包括的な設計されている。	●事業としては、「新興再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進事業」であり、集積された成果を基にした実効性の実現との間に開きを感じた。しかし、ワクチンの改良に資する成果として、百日咳ワクチンの現行ワクチンの評価を、今流行している株との関連での改良の必要性を指摘しており、ワクチンの改良という点で有用性が具体化されることを期待する。 ●リスクコミュニケーション、接種の普及などもカバーしており、その意欲は評価できるが、成果的にはまだ拡充の余地がある。	●複数の種々の感染症について、その具体策を模索するという意味で、研究というよりも通常業務としての継続性を維持する中で、改良に力を注ぐべきで一まという印象を受けた。 研究代表者の取りまとめに対する苦労と努力には敬意を表したい。 ●要望接種対象疾患すべてについてサーベイランスから副反応、ワクチン改善までカバーするのはこの一つの研究班には無理があるように思われる。今後は関連の他の研究班との連携を積極的に進め、この班としてはより固々の課題に集中するようにしたほうがよいのではないか。
H24-新興 実用化一般 -009	向井 徹	国立感染症 研究所 ハンセン 病研究セ ンター感 染制御部 室長	ハンセン病 の予防法及 び診断・治 療法の開 発・普及に 関する研究	8	良い	良い	●わが国ではまれになった疾患ではあるが、世界的にはまだ対策の対象となっている問題に取り組んでいる姿勢は貴重である。引き続き世界をリードする姿勢で共同研究の体制を維持していただきたい。	●致し方ない面もあるが、基礎研究と対策・臨床の分野がかけ離れすぎている感はぬぐえない。ワクチンの開発については、結核の班(牧野班)のみに集中してもよかつたのではないかと。	●なし
H24-新興 実用化一般 -010_1	柴山 恵吾	国立感染症 研究所 細菌第二 部 部長	新たな薬剤 耐性菌の耐 性機構の解 明及び薬剤 耐性菌のサ ーベイラン スに関する 研究	8	良い	良い	●班構成に基礎研究グループの他に、地方衛生研究所、JANIS(サーベイランスグループ)を巻き込んでいる点は望ましい。	●(6)にもかかわらず、(雑を言えば)基礎の分担課題によっては、サーベイランスとの間のギャップが大きいところがある。	●JANISのような公的な性格を持つ組織に加盟する検査機関ですら、検査の精度管理が十分行われていない由、研究班としてもこの問題に対してさらに研究・提案の体制を強化していただきたい(危機意識は提起されているが)。
H24-新興 実用化一般 -010_2	柴山 恵吾	国立感染症 研究所 細菌第二 部 部長	新たな薬剤 耐性菌の耐 性機構の解 明及び薬剤 耐性菌のサ ーベイラン スに関する 研究	7	どちらか という 良い	どちらか という 良い	●結核を含めて薬剤耐性菌の問題を網羅的にカバーしている。	●班編成に考慮されているJANISの関与はサーベイランス活動上重要であるが、研究実績として成果が見えない。	
H24-新興 実用化一般 -011_1	加藤 誠也	結核予防 会結核研 究所 副所長	結核の革新 的な診断・ 治療及び 対策の強化 に関する研究	9	良い	良い	●対策に現場に密着しながらも学問的にレベルの高い研究が行われている。	●一部せつかくの成果が論文文化されておらず、学会への貢献となっていない恐れがある。	
H24-新興 実用化一般 -011_2	加藤 誠也	公益財団 法人結核 予防会結 核研究所 副所長	結核の革新 的な診断・ 治療及び 対策の強化 に関する研究	6	どちらか という 良い	どちらか という 悪い	●結核の研究では、菌株の特性(ゲノム情報等)と臨床情報、疫学情報の総合的な解析が不可欠です。この研究班には臨床医と細菌学、ゲノム解析の専門家が参加しており、研究班の構成は理にかなっています。WHO分類第五グループ治療薬の有効性評価など、重要なデータも得られています。	●各分担研究者が独自の問題意識で3年間の研究に取り組んできたのが良くわかりますが、問題意識の共有、得られたデータをもとにした分担研究者間の連携、成果をアピールして研究活動を拡大していく努力、等が充分なされたと考えません。	●他の結核研究班との連携、共同研究をより強化する必要を感じます。
H24-新興 実用化一般 -013	西條 政幸	国立感染症 研究所 ウイルス 第一部 部長	病原体及び 毒素の管理 システムお よび評価に 関する総合 的な研究	8	どちらか という 良い	どちらか という 良い	●ガイドライン策定に関しては、各分担者が専門分野を担当し、普遍性の高いガイドライン・手引き策定に向けて、着実に対応が出来ている。ICBSシステムについては、多くの地衛研で活用されるなど利用が進んでいる。 ●計画書では構成メンバーの数が多く班員としてどの分担を行うか明確でなかった。代表から配布された班会議資料1により全体像が見えるようになり、各分担者の内容が把握できるようになった。 ●システムは既に構築され、バグも少なく病原体及び毒素の管理システムとして充分機能するといえる。 総合的なソフトとハードの連携による病原体管理の効率化と省力化に大いに貢献できるといえる。 そのためにも以下の検討事項を考慮しまとめ上げることで目的を達成できると期待する。	●ガイドラインについては、影響の大きい慎重な情報となるため、限られた期間で関連する機関との調整を行うことの難しさが懸念される。ICBSシステムについては、来年度以降の運用に関して検討を進めておく必要がある。 ●目的は管理者向けシステム整備のための指針の作成である。現在バイオセーフティ学会においてバイオセーフティ/バイオセキュリティに関する指針の作成を進めていると聞いている。会議の中でも議論されたが、それとの住み分けが必要である。管理者向けの手引きという言い方が議論の中で出されたのは、このプロジェクトの方向をうまく示しているといえる。そのためにもモデル病原体や既に組込んだ病原体だけではなく、班代表から提案されているように新興再興感染症を含む今まで取り上げられていない病原体に関する必要な情報を取り入れたリストを作成し、構築されているシステムとの連携を図り、スムーズな対応ができることを確認する必要がある。網羅的な分担内容をの単なるまとめではなく、システムに組み込めるように項目別に分類・整理された内容を含むものにしていただきたい。	●このシステムを広く全国の管理者が利用できるようにするには、システムを各事業所に設置するための必要経費が必要となる。プロジェクト年度内は無料で設置できるが、その後の対応について、ルールを確立しておく必要がある。それには、設置・設定に関わる経費が必要なことから、予算をどこからどのような形で出すのか、要検討である。せつかく確立した有用なシステムを利用できない状態に放置しないためにも年度内の検討を希望する。

※1 計画通りに進んでいるような状況を10段階で評価(各POの評価の平均で算出)。なお、基準点を6とする。

※2 研究課題が全体的にスケジュール通りに進んでいるかについて4段階(良い、どちらかという良い、どちらかという悪い、悪い)で評価(各POの評価の平均で算出)。

※3 研究班内の連携状況について4段階(良い、どちらかという良い、どちらかという悪い、悪い)で評価(各POの評価の平均で算出)。

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
「新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究」班
分担研究報告書

研究分担者 宮川昭二 国立感染症研究所 国際協力室

研究要旨 海外、特に近隣のアジア各国との連携協力及び同地域の感染症研究機関との関係構築、更に感染症研究に携わる専門家間の密接な協力は、我が国への新たな感染症の侵入防止のみならず、侵入時の対応においても極めて重要である。国立感染症研究所では、新型インフルエンザをはじめ重症熱性血小板減少症候群(SFTS)などへの対応において、アジア地域の研究機関との連携協力により病原性解析や診断法開発などで大きな成果があげられてきた。アジア地域各国の感染症研究機関での活動について情報収集を行い、感染症との連携協力体制の推進及び我が国の新興再興感染症対策に役立てた。

A. 研究目的

国立感染症研究所では、中国、韓国等アジア周辺国の感染症研究機関との間で、研究協力に関する覚書を締結し、新興再興感染症などの研究協力、人材育成、情報共有など我が国の感染症対策の推進に役立つよう連携協力体制の構築を進めている。

本研究の目的は、我が国の新興再興感染症対策に資するため、アジア周辺国における感染症研究機関との連携協力を推進する上で必要な情報収集を図るとともに、新興再興感染症対策に役立つものである。

B. 研究方法

1. 情報収集等

2014年5月にスイス・ジュネーブ市及びフランス・パリ市を訪問し、世界保健機関(WHO)食品安全・人獣共通感染症部(Department of Food Safety and Zoonosis, WHO)及びパスツール研究所本部を訪問した。WHOでは、細菌感染症など食品安全及び人獣感染症分野での最近の課題等や薬剤耐性などWHO総会での議論について情報交換と意見交換を行った。また、パスツール

研究所本部では、Christian Brechot 所長ほか幹部と面会し、2008年に締結したMOUのフォローアップなどについて意見交換を行った。

2014年7月にベトナム・ホーチミン市を訪問し、ホーチミン・パスツール研究所(Pasteur Institute Ho Chi Minh City)及びホーチミン熱帯病病院(Tropical Diseases Hospital Ho Chi Minh City)を訪問した。ホーチミン・パスツール研究所では、Van Gao 副所長と面会し、共同研究等の国際ネットワークや感染研との連携・協力などについて情報交換及び意見交換を行った。

2014年8月にフィリピン・マニラ市を訪問し、WHO西太平洋地域事務局(WHO Western Pacific Regional Office(WPRO))及びフィリピン保健省熱帯病研究所(Research Institute of Tropical Medicine(RITM))を訪問した。WPROでは事業総括部田中調整官とWPROにおける新興再興感染症対策等について幅広く意見交換等を行った。RITMにおいては、Lupisan 所長等幹部に面会し、感染研との連携・協力などについて意見交換した。また東北大学RITM新興・再興感染症共同研究センターに齋藤先生を訪ね、RITMでの東北大学の共同研究活動などについて

て情報収集するとともに、同センターを活用した感染研との連携・協力について意見交換等を行った。

また、2014年6月に都内で開催された衛生微生物技術協議会研究会に参加し、地方衛生研究所とのネットワークなどでの新興再興感染症に関する情報収集等の状況を調べた。

2. 国際的な連携

2014年6月にシンガポールで開催された”ASEAN plus Three Partnership Laboratories for Communicable Diseases(APL)”の”National Laboratories Contact Persons Meeting (NLCP)”に参加した。同会議では、ASEAN Plus Three保健大臣会合などからのマンドートを踏まえ、2015年までの活動計画について審議し取りまとめた。同会議を通じ、感染研からのASEAN各国の感染症研究機関への貢献のほか、新興・再興感染症対策などについて、各国研究機関からの参加者と情報交換及び意見交換を行った。

C. 研究結果

1. アジア各国等との連携協力

ホーチミン・パスツール研究所では、ベトナム南部における感染症の現状について、ハノイを中心とした北部とホーチミンを中心とした南部で大きく異なり、パスツール研究所は南部20省を中心に疫学調査やラボ診断を行うことに加え、基礎研究やワクチン開発など多岐にわたる活動を行っていること、加えて、パスツール研究所としてのネットワークを活用し感染症や薬剤耐性などの分野での研究調査や人材育成、地元医科大学等との連携による博士課程など学生の教育を行っていること、国際連携・協力では、フランス・パスツール研究所のほか米国、豪州などとの協力を進めているが、感染研には寄生虫や真菌などで専門家間の協力を期待したい旨が示された。

フィリピン熱帯病研究所(RITM)では、同研究所での新興再興感染症に関する研究等の状況について情報収集を行うとともに、国際協力等について意見交換を行うとともに、感染研からの専門家の協力により立ち上げられたエボラ出血熱に関する試験研及び狂犬病に関する試験検査等の実施状況を見学した。

衛生微生物技術協議会研究会では、国立感染症研究所と地方衛生研究所の既存のネットワークが、国立感染症研究所と各国研究機関との連携協力の推進に役だっていることが確認出来たほか、海外での新興再興感染症に関する情報等が地方衛生研究所での活動にも活用出来ることが認められた。

2. 国際的な評価

WHO 食品安全・人獣共通感染症部訪問では、感染研が行う感染症や薬剤耐性などの分野で行う研究事業について、食品安全や人獣共通感染症などでWHOが行う対策などに、専門家派遣や専門知見の提供などの形で貢献することを期待している旨の発言があった。またパスツール研究所 Brechot 所長は、2014年9月に感染研を訪問した際に、単に既知の感染症分野での協力のみならずガンなど先端的な研究分野での感染研との共同研究、連携や協力を期待し、MOUを踏まえた定期的な会合を2015年にも開催したいとの意向を示した。

ASEAN Plus Three Partnership Laboratories for Communicable Diseases (APL)では、ラオス、タイなどから参加した感染症研究機関幹部から、感染研のこれまでの貢献に感謝するとともに、同地域での更なる連携・協力について期待することが示された。

国立感染症研究所と各国研究機関との連携協力体制は進展しており、これらの活動及び成果はカウンターパートである各国研究機関のみならず、WHO、米国CDC等の感染症対策機関等から高く評価されており、引き続きアジア地域

などでの感染症対策推進への貢献が期待されていることが確認出来た。

その他

特記事項なし

D、E. 考察と結論

国立感染症研究所が、国内での感染症対策のため取り組んでいる研究等の成果を海外の研究機関等と共有し、また海外での研究機関との連携や協力を実践することは、感染症対策における国際貢献が図れるのみならず、迅速な事態把握や早期対応などにより我が国への侵入防止や国内での対策構築など早急な対応が図られることとなる。

新たな感染症の発生・流行などに際しては、サーベイランス及びラボ機能のほか情報解析と関係機関間でのコミュニケーションなどが重要であり、各国感染症研究機関との持続的な関係を構築するためには、専門家間での交流などに加え、国立感染症研究所と各国研究機関が公的な関係を構築し定期的な活動を行うことが大切である。

今回の研究では、フィリピンRITM、ホーチミン・パスツール研究所などと新たな連携・協力関係構築の機会を得ることが出来たほか、MOU を締結するパスツール研究所とも連携・協力等の関係強化などを行うことが出来た。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

特記事項なし

実用新案登録

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
「新興・再興感染症研究事業の総合的推進に関する研究」班
分担研究報告書

研究分担者 竹田 誠 国立感染症研究所 ウイルス第三部

研究要旨 インフルエンザは、新興・再興感染症研究の中でも特に重要な課題である。その中でも、2013年3月末から中国で発生が報告されているH7N9亜型鳥インフルエンザのヒト感染事例においては、致死率も高く、さらなる流行が心配されている。対策の必要性や具体的な方法を検討するためには、本ウイルスの性質や、感染症としての特性について研究を進める必要があり、また、国際的な情報を速やかに収集するよう注意を払う必要がある。われわれは、H7N9亜型鳥インフルエンザウイルスの増殖における宿主因子の解析を進め、呼吸器上皮に発現しているTMPRSS2というプロテアーゼが、必須の増殖促進因子であることを突き止めた。このことは、H1N1亜型やH3N2亜型の季節性インフルエンザウイルスと同じ性質であり、高病原性H5N1亜型とは異なっていることを証明した。この知見をもとに、研究成果を今後の抗ウイルス剤の開発につなげることができると考えている。これらの結果は、非常に重要であり、国際的にも共有する価値が高い。そこで、2014年7月27日～8月1日にカナダのモントリオールで開催された国際微生物会議(16th IUMS International Congress of Virology)に参加して報告するとともに、国際誌に成果を発表した。

A. 研究目的

インフルエンザは、新興・再興感染症研究の中でも特に重要な課題である。その中でも、2013年3月末から中国で発生が報告されているH7N9亜型鳥インフルエンザのヒト感染事例においては、致死率も高く、さらなる流行が心配されている。すでに中国では、数百人の患者発生が報告されている。H7N9亜型は、これまで人の間で流行したことがない、(ヒトにとっては)新しい亜型であり、一度、ヒトに適応した場合には、世界的な大流行につながる危険性がある。我が国においても、最近、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の一部が改正され、H7N9亜型鳥インフルエンザが、指定感染症から、二類感染症に定められた。H7亜型のインフル

エンザウイルスは、高病原性亜型で知られているH5亜型と同様に、高病原性を発揮するように変異する危険性も知られている。対策の必要性や具体的な方法を検討するためには、本ウイルスの性質や、感染症としての特性について研究を進める必要があり、また、国際的な情報を速やかに収集するよう心がける必要がある。我々は、H7N9亜型鳥インフルエンザウイルスや、それによる感染症の研究を実施しているが、それらについての国際的な情報収集や我々の研究成果を広く国際的に情報提供することを、本研究の今年度の目的とした。

B. 研究方法

われわれは、H7N9亜型鳥インフルエンザウイ

ルスの増殖における宿主因子の解析を進め、呼吸器上皮に発現している TMPRSS2 というプロテアーゼが、H7N9 亜型鳥インフルエンザウイルスの必須の生体内増殖促進因子であることを突き止めた(Sakai et al. 2014 J Virol 88:5608-16)。このことは、H1N1 亜型や H3N2 亜型の季節性インフルエンザウイルスと同じ性質であり、高病原性 H5N1 亜型とは異なっていることを証明した(Sakai et al. 2014 J Virol 88:5608-16)。このプロテアーゼ TMPRSS2 は、同じく重症の新興呼吸器感染症ウイルスである、SARS コロナウイルスや MERS コロナウイルスの活性化因子であることが明らかになっている。すなわち、TMPRSS2 の阻害剤を開発することができれば、新興呼吸器感染症に対する効果的な治療薬となる可能性がある。これらの知見は、非常に重要であると考え、2014年7月27日～8月1日にカナダのモントリオールで開催された国際微生物会議(16th IUMS International Congress of Virology)に参加して、口頭発表にて報告し、世界中のインフルエンザウイルスや他の呼吸器感染症ウイルスの研究者からの意見を拝聴した。また、これらの知見を国際誌に発表した(Sakai et al. 2014 J Virol 88:5608-16)。

C. 研究結果

われわれの研究成果は、国際微生物会議でも非常に高く評価された。一方、われわれの研究成果と非常に似通った研究成果を米国とドイツのグループが得ており(Tarnow et al. 2014 J Virol 88:4744-51; Hatesuer et al. 2013 PLoS Pathogen 9:e1003774)、それらのグループとのデータの比較について議論になった。具体的には、いずれのグループも、TMPRSS2 が H1N1 亜型ならびに H7N9 亜型のインフルエンザウイルスの増殖促進のための必須宿主因子であるとの結論を得ていたが、ドイツのグループにおいては、われわれの結果とは異なり、H3N2 亜型インフルエンザ

ウイルスは、その増殖のために TMPRSS2 を必要としないとの結果を得ていた。会議において、その違いについて明らかにすることが、今後、様々な亜型のインフルエンザウイルスの病態を理解する上で非常に重要であり、将来的には、インフルエンザウイルスの対策に資する可能性があるとの評価を受けた。

D, E. 考察と結論

その後、会議での指摘をもとに、H3N2 亜型インフルエンザウイルスの TMPRSS2 依存性に関するわれわれのグループ(Sakai et al. 2014 J Virol 88:5608-16)と、ドイツのグループ(Tarnow et al. 2014 J Virol 88:4744-51)の違いについて、研究を進めた。その結果、H3N2 亜型のインフルエンザウイルスも、H1N1 亜型や H7N9 亜型のインフルエンザウイルスと同様に、生来は TMPRSS2 を必須の増殖因子として増殖するウイルスであり、ヘマグルチンタンパク質の一部の特定の糖鎖が(おそらくは培養細胞や発育鶏卵などでの増殖の過程で)欠失することにより、TMPRSS2 以外の宿主プロテアーゼを使えるように一部の実験室株においては変異しているであろうことが証明できた(Sakai et al. 2015 J Virol in press)。この結果を考慮すると、TMPRSS2 は、様々な亜型のインフルエンザウイルス、ならびに、他の新興呼吸器感染症ウイルスの生体内活性化酵素であり、本知見に立脚した新規の抗ウイルス剤開発が期待できると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

1. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Abe M, Nakajima N, Sekizuka T, Shirato K, Suzaki Y, Aina A, Nakatsu Y, Kanou K,

Nakamura K, Suzuki T, Komase K, Nobusawa E, Maenaka K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. (2014) The Host Protease TMPRSS2 Plays a Major Role in In Vivo Replication of Emerging H7N9 and Seasonal Influenza Viruses. *J Virol.* 88:5608-16.

2. Sakai K, Sekizuka T, Ami Y, Nakajima N, Kitazawa M, Sato Y, Nakajima K, Anraku M, Kubota T, Komase K, Takehara K, Hasegawa H, Odagiri T, Tashiro M, Kuroda M, Takeda M. (2015) A mutant H3N2 influenza virus uses an alternative activation mechanism in TMPRSS2 knockout mice by loss of an oligosaccharide in the hemagglutinin stalk region (in press)

添付スライド資料は、国際微生物会議 (16th IUMS International Congress of Virology) での発表スライド。

国際会議発表

1. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Nakajima N, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. (2014 July 27-August 1) The host protease TMPRSS2 plays a major role for influenza virus replication in vivo. 16th IUMS International Congress of Virology.

2. Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Nakajima N, Sekizuka T, Komase K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. (2014 September 23-26) The host protease TMPRSS2 is essential for influenza A virus pathogenicity. The 13th Awaji International Forum on Infection and Immunity in Nara.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

特記事項なし

実用新案登録

特記事項なし

その他

特記事項なし

TMPRSS2 is essential for influenza virus replication in vivo

Sakai K¹, Ami Y¹, Tahara M¹, Kubota T¹, Nakajima N¹, Kuroda M¹, Hasegawa H¹, Kawaoka Y^{2,3}, Tashiro M¹, Takeda M¹

¹ National Institute of Infectious Diseases, Japan

² University of Tokyo, Japan

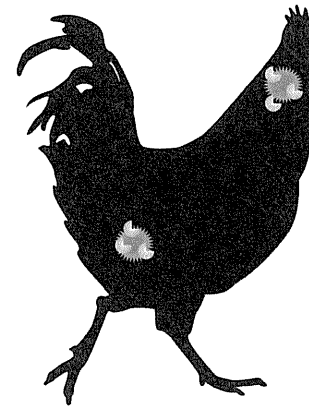
³ University of Wisconsin-Madison, USA



IUMS 2014 Montreal, Canada

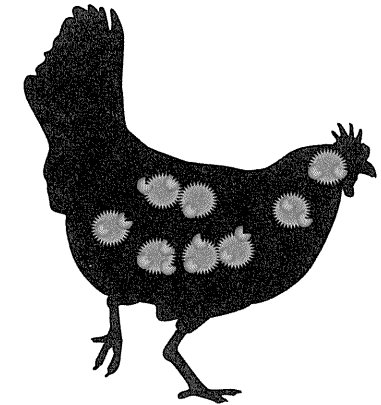
LPAI

Activated by specific protease(s) localized in respiratory and intestinal organs



HPAI

Activated by ubiquitous proteases



Seasonal Influenza viruses

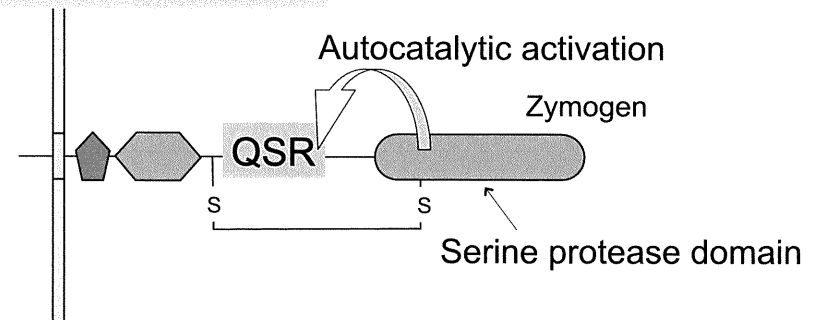
Activated in the respiratory tract of humans



Candidates ?

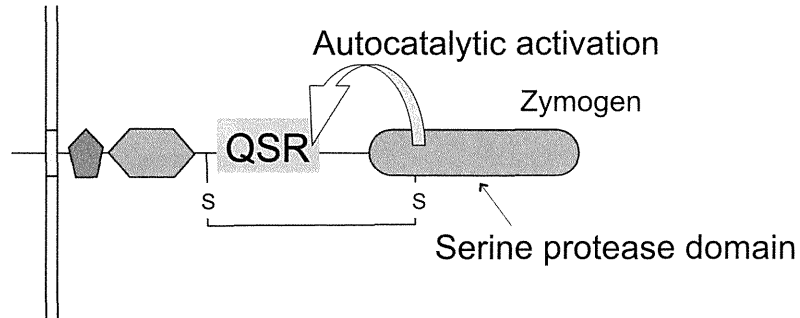
- Tryptase Clara
- Mini-plasmin
- Ectopic anionic trypsin I
- Mast cell tryptase
- Tryptase TC30
- Trypsin
- HAT
- TMPRSS2

TMPRSS2



- Type II transmembrane serine protease (TTSP)
- Expressed mainly in prostate and respiratory organs
- Physiological roles unknown
- Substrate specificity not well characterized

TMPRSS2



TMPRSS2 activates influenza virus.

1. Garten et al. (2004) International Congress Series 1263:218-221.
2. Böttcher et al. (2006) J Virol 80:9896-9898.

P1-3 amino acids of respiratory virus membrane fusion proteins

	P3	P2	P1
HMPV ¹	Q	S	R
Sendai virus ²	Q	S	R
HPIV1 ²	Q	T	R
HPIV2 ²	Q	E	R
HPIV3 ²	T	E/K	R
HPIV4 ²	Q	S	R
IAV H1N1	Q	S	R
IAV H2N2	E	S	R
IAV H3N2	Q	T	R

¹Shirogane et al. (2008) J Virol 82:8942-6.

²Abe/Tahara et al. (2013) J Virol 87:11930-5.

28

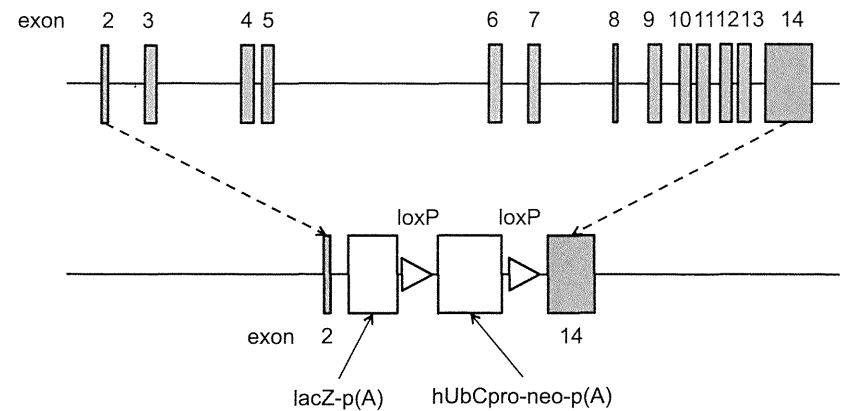
Mouse model

LPIV is activated in the respiratory tract of mice



Gene knock out

The targeted gene of TMPRSS2 knockout mouse

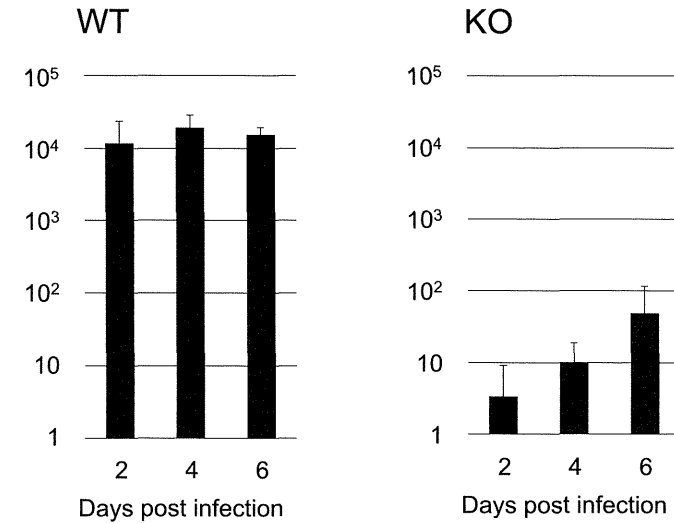


TMPRSS2 ^{-/-} ES cells were obtained from the Trans-NIH KOMP

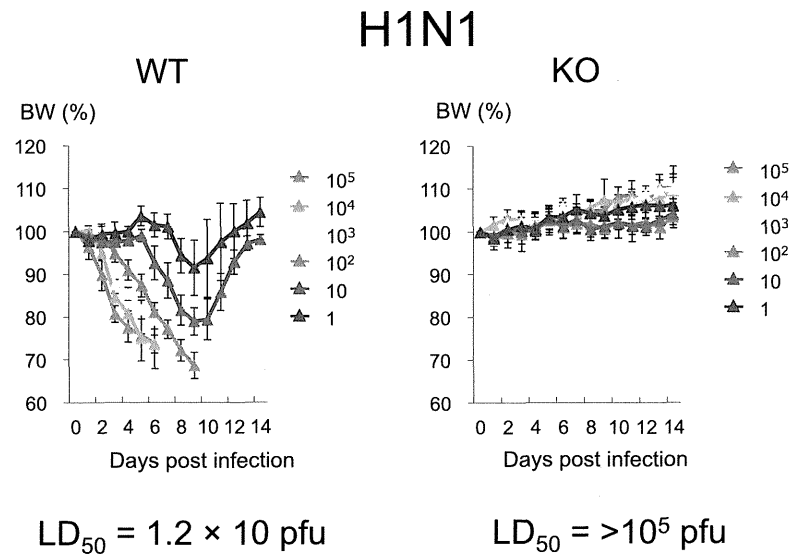
Sakai et al. (2014) J Virol 88:5608-16

Subtype	Cleavage site	Strain	Feature
H1N1	Mono-basic	A/California/04/09	Mouse-adapted
H3N2	Mono-basic	A/Guizhou-X	Mouse-adapted
H7N9	Mono-basic	A/Anhui/1/2013	Human isolate

Virus (H1N1) titers in the lung lavage fluid



Sakai et al. (2014) J Virol 88:5608-16

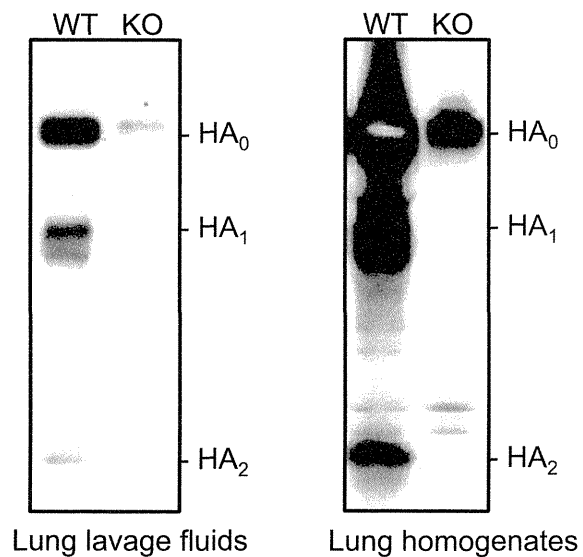


Sakai et al. (2014) J Virol 88:5608-16



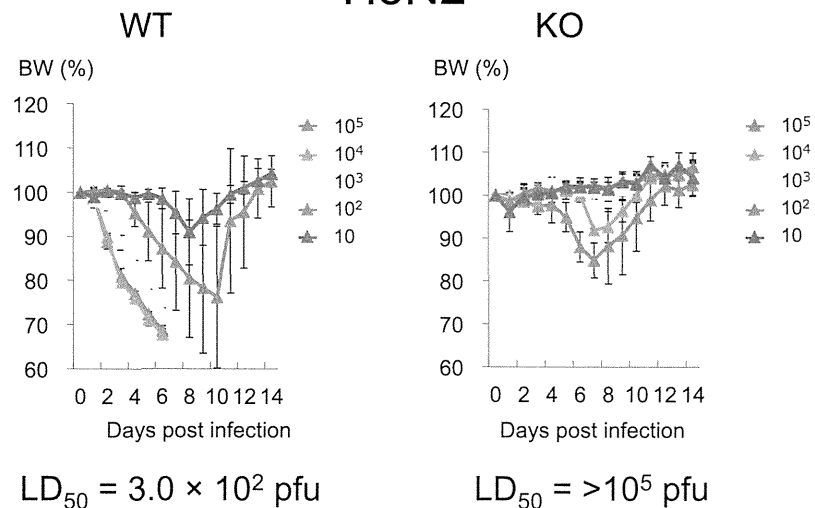
TMPRSS2 KO mice infected with
~1000 LD₅₀ of influenza viruses

H3N2 infection



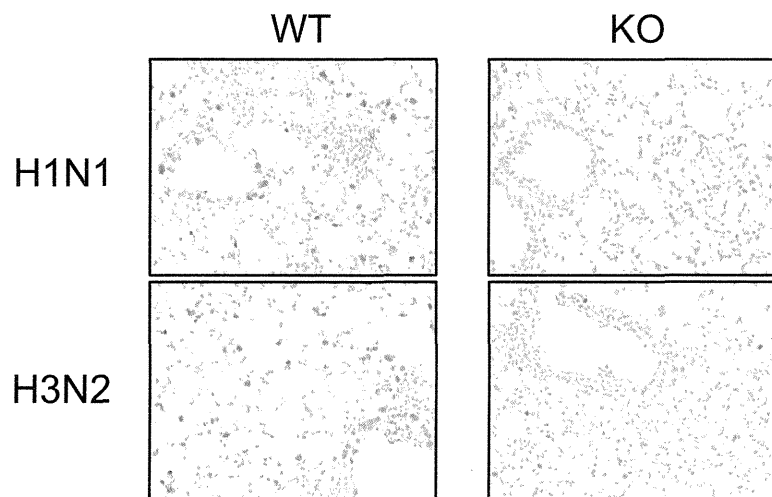
Sakai et al. (2014) J Virol 88:5608-16

H3N2



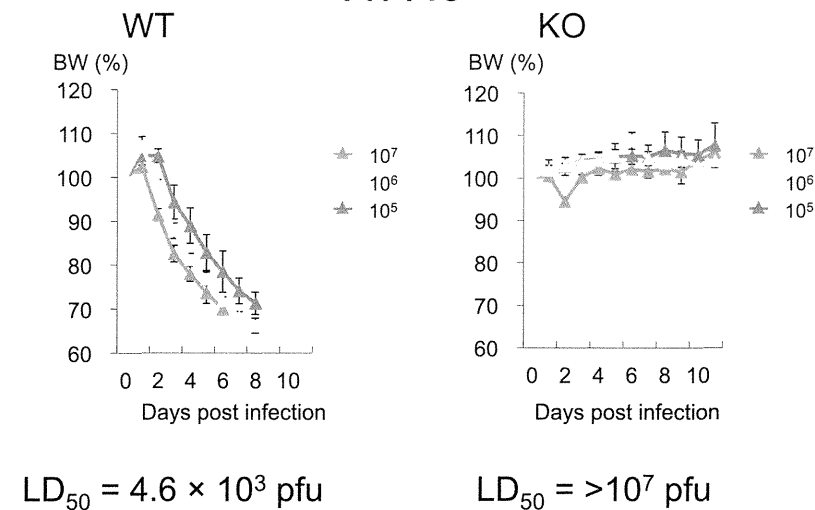
Sakai et al. (2014) J Virol 88:5608-16

H1N1, H3N2 infection (6 days pi)



Sakai et al. (2014) J Virol 88:5608-16

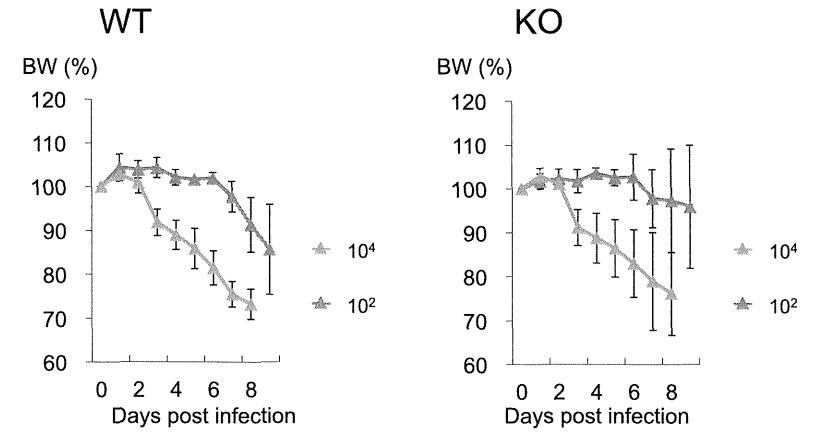
H7N9



Sakai et al. (2014) J Virol 88:5608-16

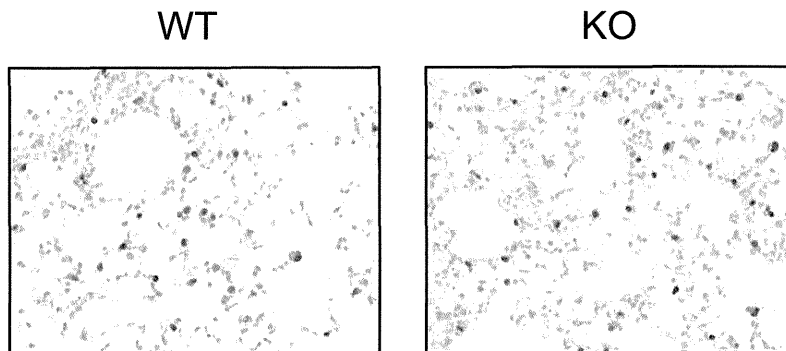
H5N1

Subtype	Cleavage site	Strain	Feature
H5N1	Multi-basic	A/Vietnam/1194/04	Human isolate



Sakai et al. (2014) J Virol 88:5608-16

H5N1 infection (6 days pi)



Sakai et al. (2014) J Virol 88:5608-16

			Published data
Hatesuer et al.	PLoS Pathog	(2013) 9:e1003774	5 Dec 2013
Tarnow et al.	J Virol	(2014) 88:4744-51	12 Feb 2014
Sakai et al.	J Virol	(2014) 88:5608-16	5 Mar 2014

Virulence in TMPRSS2 KO mice

Mice	H1N1	H3N2	H7N9	H5N1 (HP)	H7N7 (HP)
Hatesuer et al. Δ exon10-13 (Kim et al. 2006. Mol Cell Biol)	No	Very low			High
Tarnow et al.	No	High	No		
Sakai et al. Δ exon2-13	No	Very low	No ~ very low	High	

Conclusion

TMPRSS2 plays a major role in in vivo replication of H7N9 and seasonal influenza viruses.



Kouji Sakai

Acknowledgements

Dr. Yuelong Shu for providing H7N9 virus
 Dr. Le Quynh Mai for providing H5N1 virus

感染症に関する国際情報収集

大西 真 国立感染症研究所細菌第一部 部長

新興・再興感染症の総合的推進研究において、メコン川流域諸国における特に細菌性腸管感染症の現状を把握するために、人的ネットワーク構築に基づいた国際情報収集を行なっている。本年度はタイ、ベトナム、ラオスを訪問し、各国の情報を収集した。タイ、ベトナムにおいてはゲノム解析技術を利用した共同研究の開始について検討した。また、今年度は台湾を訪問し、在台湾外国人（海外からの出稼ぎ従業者）を原因とする腸チフスアウトブレイクの情報を収集した。同様のアウトブレイクが発生する可能性は国内に存在する。現時点でこれらの国と関連する細菌性腸管感染症に関しては、わが国において対策が必要な案件は稀であると考えられる。しかし、わが国の公衆衛生対策のための感染症対策情報収集のネットワークを構築し、食品、ヒトを原因とする輸入感染症の監視も重要であることが示唆された。

1. 感染症に関する国際情報収集の概要

感染症に関する各種の国際情報の収集を行った。情報収集の方法は、海外の研究所を訪問しヒヤリングを行うことで海外諸国の情報を収集した。

2. 情報収集の概要

(1) 台湾における腸管感染症および性感染症の動向に関する情報収集

訪問日：平成26年7月14日~7月17日

場所：台湾 台北市、台中市

台湾 CDC

台北市においては、

1: Taiwan CDC the Kun-Yang Campus において、

1) Dr. Mu Jung-Jung (PI for enteric and emerging bacteria)

2) Dr. Chuen-Sheue Chiang (PI for respiratory bacteria)

3) Dr. Jou Ruwen (PI for TB).

4) Dr. Shu-Ying Li (PI for STI and mycology)

5) Dr. We Ho-Sheng (Director)

と食中毒サーベイランス、淋菌、肺炎球菌、レジオネラ等について現状と、今後の協力課題について討論した。

Taiwan CDC, Center for Research, Diagnostic and Vaccine Development には11名のPIが所属している。上記4名のPIおよび下記のDr. Chiou (台中市にあるブランチ)が細菌感染症の担当となる。各PIは3~6名のスタッフと5名程度のアシスタントと共同で、6~8 (Dr. Ruwen はほぼTBに専念)の疾患を担当している。それぞれの担当疾患において病院との連携が良く図られており、菌株および検体を収集する機能が高いことが特徴である。

Dr. Li による薬剤耐性淋菌サーベイランスの結果概要について情報提供された。全台湾地域に淋菌分離定点が設置されており、ナショナルデータとして十分な質が確保されている。耐性株については、日本に比べて分離率が低いが、分子タイピングの結果からは同様の株が分離されている。日本と異なる点は、MSM コミュニティにおける

感染伝播が示唆されるデータが存在する点にある。

台中市においては、

2: Taiwan CDC, Center for Research, Diagnostic and Vaccine Development the Central Region

Dr. Chien-Shun Chiou を訪問した。台湾における細菌性下痢症原因菌、とくにサルモネラおよび赤痢菌の分子疫学解析について研究の進捗について討論した。特に、在台湾外国人（ケアワーカー）が原因となる腸チフス集団事例についての詳細情報を入手した。チフス菌の分子タイピングを詳細に実施することで、腸チフス集団事例の詳細を検討することが可能であることが示されていた。国内においては、腸チフス事例の大部分が海外渡航と関連することが知られているが、2013年度は原因が明らかにされない海外渡航と関連しない事例の集積がみられた。また、2014年度は腸チフス食中毒事例が発生した。海外で分離されている菌株の分子型情報を蓄積し、それらとの比較解析を可能としておくことが重要である。

(2) タイにおける腸管感染症の動向に関する情報収集

訪問日：平成 26 年 8 月 25 日～8 月 28 日

場所：タイ

大阪大学のタイ拠点（RCC-ERI 研究センター：Japan-Thailand Research Collaboration Center for Emerging and Re-emerging Infections）

大阪大学のタイ拠点を昨年に引き続き訪問し、両者の活動状況について説明を受けた。

文部科学省 感染症研究国際ネットワー

ク推進プログラム（J-GRID）による、大阪大学感染症国際研究拠点である日本・タイ感染症共同研究センターの浜田茂幸教授から招聘をうけ、RCC-ERI におけるタイを中心とした東南アジアにおけるコレラの現状と、その分子疫学解析について討論を行なった。

ミャンマーと国境を接するタイ Tak 県におけるコレラ事例とその緊急時対応について説明を受けた。LAMP 法の野外調査における利点と、迅速な公衆衛生対策（水の消毒等）に対する LAMP 法の寄与は大きく、同様の設備等である近隣諸国における利用について討論した。

細菌第一部と RCC-ERI との相互の研究協力としてコレラ菌（O1,O139 以外を含めた）のゲノム解析を実施する事となった。長崎大学ベトナムプロジェクト拠点、RCC-ERI に加えて、岡山大学インド拠点、神戸大学インドネシア拠点と国立感染症研究所細菌第一部での共同研究の合意をえて、解析菌株の選定等を行った。

メコン川流域諸国の経済活動の活発化とともに、国内企業の本地域への進出が拡大してきている。今後も更に本地域における感染症の情報収集を行なっていくことが重要である。

(3) ベトナムにおける腸管感染症の動向に関する情報収集

訪問日：平成 26 年 10 月 5 日～10 月 8 日

場所：ベトナム社会主義共和国

ハノイ市

- ・ベトナム国立衛生疫学研究所（NIHE, ハノイ）
- ・長崎大学ベトナムプロジェクト拠点
- ・JICA 事務所

昨年度と同様、NIHE, JICA, 長崎大学ベ

トナム拠点を訪問した。ベトナムにおける細菌性腸管感染症の状況把握を連携して行う上で、下痢症サーベイランスのミーティングに参加した。

1) NIHE

Dr. Nguyen Binh Minh を訪問した。ベトナムにおけるコレラについての情報提供をうけた 2007 年以降感染者が増加していたが、近年ではコレラ発生がみられず、本年もコレラ発生はないとのことであった。これは、近隣諸国での現状とも合致し、ベトナムにおけるコレラは、ラオス、カンボジア、タイ等の近隣諸国のコレラ発生数の増減と連動することを示唆する。また、2007 年以降のコレラ菌分離株の分子疫学解析について研究の進捗について討論した。

細菌学的解析結果を NIHE および国立感染症研究所間で共有しており、今後も連携をはかることが合意された。下痢症サーベイランスミーティングでは、ホーチミンパスツール研究所も参加しており、ラオスの 2 つの主要都市における実際の下痢症発生动向の情報を得た。ベトナムの 2 都市はウイルス下痢症が主であり、細菌性下痢症のなかでは大腸菌性と考えられる症例が主である。しかしながら、腸管出血性台帳菌感染症の報告はない。

2) JICA 事務所

Chief Advisor である巽先生から現在の JICA の活動方針について説明をうけた。ハノイ市の NIHE を拠点としつつ、全国 4 カ所の（ハノイ NIHE, ホーチミン・パスツール研究所を含む）研究所においてバイオセーフティ技術の向上を目指している。

JICA プログラムを通じた NIHE との連携として、2014 年にもコレラ菌の取り扱い

技術講習会を執り行い、ラボラトリーネットワーク構築を目指した活動報告を受けた。

3) 長崎大学ベトナムプロジェクト拠点

昨年に引き続き山城教授と面会し、現在進めている下痢症サーベイランスの動向について討論を行なった。赤痢菌、ETEC 等よりも EAggEC, EPEC 症例が予想より多いことが示され、今後詳細な検討を行うことになった。長崎大学ベトナムプロジェクト拠点と国立感染症研究所 細菌第一部との直接的な相互理解に基づいた活動が円滑になされるよう若手研究者への材料の提供を通じて支援することとなった。平成 26 年度において、長崎大学ベトナム拠点と感染研との間でコレラ菌ゲノム解析の共同研究を開始することが決定したが、詳細なプロトコルの確認、解析菌株の選定等を行った。2007-2010 年度にメコン川周辺諸国で蔓延した事例を中心に解析し、今後起こりうるコレラアウトブレイク時の対応について検討を行った。

メコン川流域諸国の経済発展に伴う日本人の海外進出は、増加するとともに地域的にも拡大している。メコン川流域諸国における腸管感染症をはじめとする細菌感染症の情報をいち早く取得することは、在留邦人における感染症対策、食品を介したわが国への病原体の流入等において重要な基盤情報となる。これらの地域への統合的なネットワークを構築するために、各国の公衆衛生行政関係者と密接なコンタクトを持つ海外研究拠点 (JGRID) との連携強化が必要である。一面では共同研究を進めることであるが、それが同時に情報入手の一つのルートとなり得る。特に、微生物学的な視点にたったリスクアセスメントを、共同で

行っていくことが可能となる。人的ネットワークの構築と維持をはかり情報の入手先の多様性を保つ必要がある。

